

GRAO EN ENFERMARÍA

Curso académico 2015-16

TRABALLO FIN DE GRAO

Probióticos, prebióticos y simbióticos en el cáncer colorrectal

Antonio Sobral Arosa

Tutora: Berta Remedios Candia Bouso

Xuño 2016

ESCOLA UNIVERSITARIA DE ENFERMARÍA A CORUÑA

UNIVERSIDADE DA CORUÑA

UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Índice

1. Índice de acrónimos	2
2. Resúmenes estructurados	5
3. INTRODUCCIÓN	10
4. METODOLOGÍA:	
4.1 Pregunta PICO	10
4.2 Objetivos	11
4.3 Hipótesis	11
4.4 ¿Dónde buscar información?	12
4.5 ¿Cómo buscar información?	13
4.6 Estrategia de búsqueda	15
5. Presentación resultados y síntesis información	28
6. DISCUSIÓN	31
8. CONCLUSIÓN	32
9. BIBLIOGRAFÍA	35
10. ANEXOS	
10.1 Anexo 1. Artículos excluidos.....	41
10.2 Anexo 2. Niveles evidencia según Joanna Briggs	42

Índice de acrónimos

CRC: Cáncer colorrectal

Ca: Cáncer

APCs: Células presentadoras de antígenos

Art: Artículo

CINAHL: Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature

LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud

MeSH: Medical subject Headings

Resúmenes estructurados

Título: Probióticos, prebióticos y simbióticos en el Cáncer colorrectal (CRC)

RESUMEN

Introducción. El aumento tanto en incidencia como en prevalencia del Ca colorrectal en España han favorecido el avance hacia un posible tratamiento complementario con una dieta rica en probióticos, prebióticos y simbióticos, que parecen mejorar las alteraciones relacionadas con esta patología, tales como la disbiosis intestinal o el funcionamiento defectuoso del sistema inmune. En consecuencia, se plantea la necesidad de que la enfermería posea un nuevo enfoque sobre recomendaciones de la dieta a pacientes con CRC.

Objetivo. El objetivo de esta revisión es recoger la evidencia científica disponible acerca del papel que juegan los probióticos, prebióticos y simbióticos en los pacientes con CRC.

Metodología. Como punto de partida se diseña un protocolo de revisión sistemática donde se fija la pregunta de investigación, objetivos, hipótesis, bases de datos a utilizar para la búsqueda, criterios de inclusión y exclusión, estrategia de búsqueda.

Resultados. De 54 artículos fueron seleccionados un total de 12 artículos que cumplen los criterios de inclusión establecidos.

Conclusión. Existe evidencia científica suficiente (1.B, escala "Joanna Briggs") para demostrar que los probióticos, prebióticos y simbióticos mejoran la respuesta inmune y como consecuencia reducen las complicaciones sépticas de los pacientes sometidos a cirugía. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para demostrar que los probióticos, prebióticos y simbióticos mejoran la disbiosis intestinal.

Palabras Clave. Cáncer colorrectal, probióticos, prebióticos, disbiosis, sistema inmune

Resumo estruturado

Título: Probióticos, prebióticos e simbióticos no cancro colorrectal

RESUMO

Introducción. O aumento tanto na prevalencia como na incidencia do Ca colorrectal favorecen o avance hacia un posible tratamento complementario con unha dieta rica en probióticos, prebióticos e simbióticos, que parecen mellorar as alteracións relacionadas con esta patoloxía, tales como a dysbiosis intestinal ou o funcionamento defectuoso do sistema inmunolóxico. En consecuencia, plantease a necesidade de que a enfermería posúa un novo enfoque sobre recomendacións da dieta a pacientes con CRC.

Obxectivo. O obxectivo desta revisión é recoller a evidencia científica dispoñible acerca do papel que xogan os probióticos, prebióticos e simbióticos nos pacientes con CRC.

Metodoloxía. Como punto de partida realizouse un protocolo de revisión sistemática onde se fixa a pregunta de investigación, obxectivos, hipótese, bases de datos empregadas para a búsqueda, criterios de inclusión e exclusión, estratexia de búsqueda.

Resultados. De 54 artigos foron seleccionados un total de 12 artigos cumpridores dos criterios de inclusión establecidos.

Conclusión. Existe evidencia científica suficiente (1.B, escala Joanna Briggs) para afirmar que os probióticos, prebióticos e simbióticos melloran a resposta inmunolóxica e como consecuencia reduciaran as complicacións sépticas de aqueles pacientes sometidos a cirurxía. Sen embargo, necesítase un maior número de investigacións para demostrar que os probióticos, prebióticos e simbióticos melloran a dysbiosis intestinal.

Palabras clave. Cáncer colorrectal, probióticos, prebióticos, dysbiosis, sistema inmunolóxico.

Estructured abstract

Title. Probiotics, prebiotics and synbiotics in colorectal neoplasm

SUMMARY

Introduction. The increase in both incidence and prevalence of colorectal Ca in Spain have favored progress towards a possible complementary treatment with a diet rich in probiotics, prebiotics and synbiotics, which appear to improve related to this pathology disorders, such as intestinal dysbiosis or malfunction of the immune system. Thus arises the need for nursing possesses a new focus on diet recommendations for patients with CRC.

Objective. The objective of this review is to collect the available scientific evidence on the role of probiotics, prebiotics and synbiotics in patients with CRC.

Methodology. As a starting point systematic review protocol where the research question, objectives, assumptions, databases used for the search, inclusion and exclusion criteria, search strategy.

Results. 54 articles were selected a total of 12 articles that met the inclusion criteria.

Conclusion. There is enough to show that probiotics, prebiotics and synbiotics enhance the immune response and consequently reduce septic complications in patients undergoing surgery scientific evidence (1.B, Joanna Briggs). However, more research is needed to show that probiotics, prebiotics and synbiotics improve intestinal dysbiosis.

Key words. colorectal neoplasm, probiotics, prebiotics, dysbiosis, inmune system.

Introducción

El cáncer colorrectal (CRC) se sitúa entre los tres cánceres más diagnosticados en el mundo, tanto para hombres (el tercero) como para mujeres (el segundo). Es responsable del 8% de las muertes anuales relacionadas con el cáncer¹.

En España, el CRC, es el que presenta una mayor incidencia. Un 15% de la población española ha sido diagnosticada de CRC en los últimos 5 años. Además, es el tercer cáncer en España en cuanto a prevalencia se refiere, lo que se traduce en que un 15,4% de la población española padece CRC².

Pocos casos de Ca colorrectal se asocian a síndromes genéticos (14%). Son los factores ambientales los que, según estudios epidemiológicos como el de Faraz Bishehsari et al.¹, cobran mayor peso como factores de riesgo en el CRC. En concreto, el estilo de vida y, sobre todo, los hábitos de alimentación (alto consumo de carnes rojas, productos refinados, tabaco, alcohol...), habituales en las economías más ricas. De ahí que la incidencia del CRC sea mayor en los países industrializados que en los países en vías de desarrollo.

Pero, ¿cuál es la relación entre la dieta y el CRC? La clave parece estar relacionada con la "flora intestinal"³ y, más concretamente, con la "dysbiosis intestinal", que según Alejandra de Moreno de Leblanc et al.⁴ constituye uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo del CRC.

La "flora" o "microbiota intestinal", es el conjunto de poblaciones bacterianas alojadas en el intestino grueso. Se ha estimado que el peso de la flora intestinal es de 2kg (formada por más de 100 trillones de microorganismos, suponiendo un número diez veces mayor al de las células que componen nuestro cuerpo). Una buena parte de estas bacterias viven en simbiosis con el cuerpo humano, aunque el efecto de

esta interacción aún no es bien conocida⁵.

Se ha demostrado que la "flora intestinal" posee numerosas funciones beneficiosas para nuestro organismo: aporta nutrientes y energía a través de la fermentación de la dieta no digerible; regula mecanismos fisiológicos como la saciedad, gasto energético...; actúa como barrera de patógenos alimentarios... Y, lo más importante, se encuentra en contacto con el sistema inmune impulsando su maduración desde la infancia y controlando el mantenimiento homeostático^{4,5}.

Todas estas funciones evidencian la importancia que una "flora intestinal sana", –aquella que presenta un gran número, diversidad y resistencia de especies bacterianas –, posee para la salud de las personas. De hecho, algunos estudios demuestran que un desequilibrio en la composición de la flora alterará sus funciones e interacciones, produciendo lo que se denomina y ya mencionamos como "dysbiosis del tracto gastrointestinal"⁴.

Es esta dysbiosis la que se contempla como uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo del CRC⁴. La razón de ello estriba en que provocará, según ciertos estudios^{1,3}, una respuesta inmune defectuosa que facilitará la aparición de la inflamación del intestino grueso que, en muchas ocasiones, se desarrolla a la par que el CRC. Esta respuesta inmune alterada, en concreto la afectación de la fagocitosis, parece desempeñar un importante papel en la eliminación de las células muertas o envejecidas provocando una respuesta inmune adaptativa agresiva (mal funcionamiento de los linfocitos T y aparición de células presentadoras de antígenos, "APCs")^{3,4,6}.

En relación con la dysbiosis, conviene tener presente el aumento de consumo de antibióticos en nuestra sociedad, y el papel que puede jugar en la alteración de la flora intestinal. Sin embargo, aunque el uso de antibióticos y otro tipo de medicamentos es un importante factor de riesgo en el desequilibrio de la "flora intestinal", se ha podido comprobar que la alteración en las funciones del tracto gastrointestinal está inducida, en

mayor medida, por la dieta.

Estudios como el de Mario Uccello et al.⁷ demuestran que el consumo de alcohol, productos refinados... está asociado a esta alteración de la "microbiota intestinal". Asimismo, este estudio evidencia que una dieta rica en frutas y vegetales parece aportar protección contra este desequilibrio intestinal.

Por lo tanto, es aquí donde la enfermería cobra su papel protagonista, en la educación nutricional para conseguir una alimentación saludable.

Un buen estado nutricional es, según Virginia Henderson, una de las necesidades básicas de todo ser humano. Para conseguirlo, somos los enfermeros uno de los profesionales sanitarios responsables de promover una alimentación adecuada y saludable.

Como dice un popular refrán, "somos lo que comemos", por eso es muy importante, al margen de cualquier cuidado que tengamos que proporcionar al paciente, ofrecerle unas pautas alimentarias saludables. A este fin, habremos de guiarnos principalmente por la pirámide de los alimentos (aumento de vegetales, frutas, aceite de oliva... disminución de carnes rojas, embutidos...). Sin duda, este asesoramiento dietético contribuirá a aumentar la calidad de vida del paciente y a prevenir el desarrollo de posibles enfermedades, en especial las enfermedades crónicas.

Por otra parte, si se pretende que esta labor de educación nutricional sea realmente eficaz en la prevención, se ha de realizar, en buena medida, desde las consultas de atención primaria, donde ya son muchos los pacientes que vienen buscando soporte nutricional. Sin duda también se debe llevar a cabo en consultas especializadas y en centros hospitalarios, en coordinación con las actuaciones de la enfermería de atención primaria. Sobre todo, en aquellos pacientes que necesitan de un aporte nutricional particular para mejorar su patología concreta, como, por ejemplo, en el caso del CRC.

A este respecto, cabe decir que, según recientes investigaciones, algunos alimentos parecen tener la capacidad de prevenir el CRC y mejorar las complicaciones relacionadas con esta enfermedad. Entre estos alimentos cabe destacar, en primer lugar, a los probióticos: "microorganismos vivos que aportan beneficios saludables en el individuo cuando son administrados en cantidades adecuadas"⁸. También se contemplan como alimentos beneficiosos para los pacientes con CRC, los prebióticos, "ingredientes fermentables no digeribles"⁹. Y, en último lugar, referimos las investigaciones que mencionan a los simbióticos, "una mezcla en el uso de probióticos y prebióticos"⁹.

En general, parece demostrado que estos alimentos consiguen devolver, por medio de diferentes mecanismos, su composición normal a la "flora intestinal"; es decir, se cree que mejora la "dysbiosis intestinal". Parece que, al reducir el desequilibrio de la "microbiota intestinal", habrá un mejor funcionamiento del sistema inmune a la par que se reducirá la inflamación que, habitualmente, acompaña al desarrollo del CRC^{4,5,8}.

De manera más concreta, los efectos positivos que, en relación a la prevención y mejora del CRC presentan los prebióticos, probióticos y simbióticos, son muy variados. Entre ellos podríamos destacar que mejoran la tolerancia a la lactosa, mejoran la absorción de nutrientes y la degradación de ciertos metabolitos antinutricionales, ayudan a la síntesis de vitamina B y, por último, previenen la diarrea en cuanto a intensidad y duración se refiere^{4,6,7,10}.

En concreto en esta revisión, se discute el papel que juegan este tipo de alimentos en relación a la "dysbiosis intestinal" y su posible uso como arma terapéutica para la prevención y tratamiento de complicaciones relacionadas con el CRC.

Con la síntesis de la evidencia disponible, los profesionales de enfermería tendremos una gran oportunidad para incorporar la información en recomendaciones de educación nutricional para mejorar la respuesta

inmunitaria ante pacientes con CRC.

Metodología

Se realiza una “revisión sistemática” sobre la evidencia científica disponible. Como inicio para elaborar esta revisión sistemática, se elabora un "Protocolo de revisión sistemática" que sirve de guía para conseguir una búsqueda de información eficiente, segura, y eficaz. Dicho protocolo consta de los siguientes apartados:

- **Pregunta.** Para describir la pregunta se aplican los criterios de pregunta PICO (población, intervención, comparación y resultados)
“En la población adulta general, en el Ca colorrectal, los probióticos, prebióticos y simbióticos juegan algún papel sobre la respuesta inmunitaria y sobre la dysbiosis?”
- **Objetivo:** definimos el objetivo atendiendo a los criterios SMART (específicos, medibles, alcanzable, realista y temporal)
“Evaluar, a la vista de toda la evidencia científica disponible, el papel que juegan los probióticos, prebióticos y simbióticos en el Ca Colorrectal en la población adulta general hasta el 3 de junio de 2016”
- **Objetivos específicos:**
 1. "Evaluar la mejora de la dysbiosis con el uso de probióticos, prebióticos y simbióticos en pacientes con Ca colorrectal".

2. "Determinar posibles cambios en la respuesta inmunitaria producidos por el uso de probióticos, prebióticos y simbióticos".
- **Hipótesis nula:** "El uso de probióticos, prebióticos y simbióticos no influyen sobre la dysbiosis ni sobre la respuesta inmunitaria en la población adulta con Ca colorrectal".
 - **Hipótesis alternativa:** "El uso de probióticos, prebióticos y simbióticos mejoran la dysbiosis y la respuesta inmunitaria en la población adulta con Ca colorrectal".

¿Dónde buscar la información?

Se procede a la búsqueda de información en las siguientes bases de datos:

- **PUBMED:** Motor de búsqueda de libre acceso a la base de datos MEDLINE y el sistema de búsqueda de información de ciencias de la salud más importante de la biblioteca de los Estados Unidos.
- **CINAHL:** "Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature". Es una base de datos que registra desde 1982 hasta el presente las referencias y los resúmenes de los artículos publicados en más de 950 revistas de enfermería y de otras ciencias de la salud en inglés, así como la práctica totalidad de las publicaciones de la American Nurses' Association y la National League for Nursing.
- **COCHRANE:** Colección de bases de datos sobre ensayos clínicos controlados en medicina y otras áreas de la salud relacionadas con la información que alberga la Colaboración Cochrane.
- **LILACS:** "Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud". Comprende la literatura científico técnica en salud, producida por autores latinoamericanos y del Caribe y publicada en

los países de la América Latina y Caribe, a partir de 1982.

- **Literatura gris:** Cualquier tipo de documento que no se difunde por los canales ordinarios de publicación comercial

¿Cómo buscar la información?

Se describen en la Tabla 1, las palabras clave o términos MeSH para realizar la búsqueda de información:

Tabla 1. Palabras clave	
Patología	"colorectal neoplasms", "colon cancer", "carcinogenesis", "adenoma", "gut inflammation", "dysbiosis"
Intervención	"prevention", "immune regulation", "effectiveness", "security"
Tratamiento	"functional foods", prebiotic*, probiotic*, symbiotic*, "fermentable fiber", "fermentable carbohydrates", "fructans", "inulin", "polydextrose", "fermentable starch", bifidobacterium*, lactobacillus*, "gut microbiota", "lactic acid bacteria"

A continuación, se presentan los límites de los artículos, y los criterios de inclusión y exclusión:

Tabla 2. Límites

	C. Inclusión	C. Exclusión
Fecha publicación	Artículos publicados entre 2010-2015	Artículos anteriores al 2010
Población	Población con CRC	Estudios en animales, población sin CRC
Edad	≥18 años	<18 años
Sexo	Hombres y mujeres	
Diseño estudio	Revisiones sistemáticas con metaanálisis, ensayos clínicos, ensayos comunitarios, estudios observacionales: analíticos y estudios descriptivos	Cartas al editor, editoriales, comentarios, artículos duplicados o desfasados, artículos de revisión bibliográfica*.
Idioma	Castellano, inglés y portugués	Cualquier otro idioma
Disponibilidad artículos	Libre acceso	Que no tengan libre acceso
Contenido	Probióticos, prebióticos y simbióticos relacionados con sistema inmune, inflamación, dysbiosis o complicaciones en relación con el CRC	Artículos que hablen acerca de mecanismo fisiopatológicos o que no se adapten a los objetivos

*Los artículos de revisión bibliográfica no se incluyen por sí mismos, por no pertenecer a ningún diseño de estudio que permita establecer el nivel de evidencia. No obstante, sí que se utilizan los artículos que referencian, siempre que cumplan los criterios de inclusión de esta revisión sistemática.

Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda se establece para obtener la evidencia científica disponible que más se ajuste a los objetivos de este estudio. SE aplica la misma estrategia para las bases de datos empleadas en esta revisión.

En primer lugar, se agrupan todas las palabras clave que hacen referencia a la patología de estudio, en este caso el CRC, separándolas con el operador booleano "OR". Posteriormente, se agrupan las palabras clave que hacen referencia a la intervención, separadas por el operador "OR". Finalmente, el último grupo de palabras agrupadas y separadas por "OR" hacen referencia al tratamiento. Los tres grupos, a su vez, han sido separados por el operador booleano "AND". Se presentan las estrategias y artículos en cada base de datos:

- 1) **Agrupación 1:** ("colorectal neoplasms" OR "colon cancer" OR "carcinogenesis" OR "adenoma" OR "gut inflammation" OR "dysbiosis") AND ("prevention" OR "immune regulation" OR "effectiveness" OR "security" OR "efficacy") AND ("functional foods" OR probiotic* OR bifidobacterium* OR lactobacillus* OR "gut microbiota" OR "lactic acid bacteria");

Tabla 3. Agrupación 1

	Artículos encontrados	Artículos seleccionados	Límites
PUBMED	57	22	"free full text", "5 years ago", "humans"

CINAHL	32	10	"2010-2016"
LILACS	120		"texto completo", "humanos", "últimos 5 años"
COCHRANE	13	3	"2010-2016"
LITERATURA GRIS	0	0	0

2) **Agrupación 2:** ("colorectal neoplasms" OR "colon cancer" OR "carcinogenesis" OR "adenoma" OR "gut inflammation" OR "dysbiosis") AND ("prevention" OR "immune regulation" OR "effectiveness" OR "security" OR "efficacy") AND ("functional foods" OR prebiotic* OR symbiotic* OR "fermentable fiber" OR "fermentable carbohydrates" OR "fructans" OR "inulin" OR "polydextrose" OR "fermentable starch");

Tabla 4. Agrupación 2

	<u>Artículos encontrados</u>	<u>Artículos seleccionados</u>	<u>Límites</u>
PUBMED	18	8 (1 nuevo)	"free full text", "5 years ago", "humans"
CINAHL	12	7 (2 nuevos)	"2010-2016"
LILACS	42	15	"texto completo", "humanos", "últimos 5 años"
COCHRANE	4	1	"2010-2016"
LITERATURA GRIS	0	0	0

Presentación de los resultados y síntesis de la información

Se presentan los resultados más relevantes que se muestran en cada uno de los artículos que reúnen los criterios de inclusión en esta revisión sistemática:

Artículo 1: "The effects of perioperative probiotic treatment on serum zonulin concentration and subsequent postoperative infectious complications after colorectal cancer surgery: a double-center and double-blind randomized clinical trial" (Ensayo Clínico aleatorizado, "ECA").

Tabla7.

Art1

	Autores	Diseño/Tamaño Muestral	Resultados	Nivel Evidencia
1	Zhi-Hua Liu, Mei-Jin Huang, Xing-Wei Zhang, Lei Wang, Nan-Qi Huang, Hui Peng, Pin Lan, Jun-Sheng Peng, Zhen Yang, Yang Xia, Wei-Jie Liu, Jun Yang, Huan-Long Qin, and Jian-Ping Wang	ECA 150 pacientes (75 vs 75)	El grupo de los probióticos disminuyó la pirexia postoperatoria, la duración del tratamiento antibiótico, la tasa de infección y complicaciones postoperatorias y la concentración de zonulina suero.	1.C

Artículo 2: "Nutritional status and systemic inflammatory activity of colorectal patients on symbiotic supplementation" (Estudio serie de casos)

Tabla8.
art2

	Autor	Diseño/Tamaño muestral	Resultados	Nivel Evidencia
2	Ana Livia de OLIVEIRA, Fernando Monteiro	Serie de casos 28 adultos con Ca Colorrectal (19 abandonos y 9 pacientes a estudio)	Mejora PCR/Albúmina como indicador del estado inflamatorio y del riesgo nutricional	4.D

Artículo3: "Probiotics, Prebiotics, Synbiotics is There Enough Evidence to Support Their Use in Colorectal Cancer Surgery?" (Revisión sistemática)

Tabla 9.
art3

	Autor	Diseño	Resultados	Nivel Evidencia
3	Kiriaki Peitsidou Theodoros Karantanos George E. Theodoropoulos	Metaanálisis- Revisión sistemática	Pueden ser prometedores contra las complicaciones infecciosas postopertorias, sobre todo contra la diarrea derivada	1.B

			de la quimioterapia. También mejora la calidad de vida relacionada con la postcolectomía	
--	--	--	--	--

Artículo 4: "The intestinal microbiota, gastrointestinal environment and colorectal cancer: a putative role for probiotics in prevention of colorectal cancer?" (Revisión sistemática).

Tabla 10.
art4

	Autor	Diseño/Tamaño Muestral	Resultados	Nivel Evidencia
4	M. Andrea Azcárate-Peril, Michael Sikes, and José M. Bruno-Bárcena	Metaanálisis- Revisión Sistemática	Lactobacillus - Reduce la diarrea y mejora las molestias relacionadas con la quimioterapia. Lactobacillus Casei/Bifidobacterium Longum - Reducen agentes patógenos y modula la inmunidad local. Bifidobacterium longum/Lactobacillus Acidophilus/Lactobacillus Plantarum - Mejoran la barrera mucosa, reducen	1.B

		infecciones postquirúrgicas y mejoran la dysbiosis	
--	--	--	--

Artículo 5: "Positive regulatory effects of perioperative probiotic treatment on postoperative liver complications after colorectal liver metastases surgery: a double-center and double-blind randomized clinical trial" (ECA).

Tabla 11.
art5

	Autor	Diseño/Tamaño muestral	Rasultados	Nivel Evidencia
5	Zhihua Liu, Chao Li, Meijin Huang, Chao Tong, Xingwei Zhang, Lei Wang, Hui Peng, Ping Lan, Peng Zhang, Nanqi Huang, Junsheng Peng, Xiaojian Wu, Yanxing Luo, Huanlong Qin, Liang Kang and Jianping Wang	ECA 150 pacientes (68 vs 66)	Se observa una disminución de las infecciones postoperatorias. Además podrían reducir los niveles de zonulim suero y endotoxina en el plasma	1.C

Artículo 6: "Effect of prebiotics on biomarkers of colorectal cancer in humans: a systematic review" (Revisión sistemática).

Tabla
12. art6

	Autor	Diseño	Resultados	Nivel Evidencia
6	Michelle J Clark, Kim Robien, and Joanne L Slavin	Metaanálisis- Revisión sistemática	Escasa evidencia de que los probióticos y prebióticos prevengan el CRC	1.B

Artículo 7: "Role of colonic microbiota in colorectal carcinogenesis: A systematic review" (Revisión sistemática).

Tabla13.
art7

	Autor	Diseño	Resultados	Nivel Evidencia
7	Marta Borges-Canha, José Pedro Portela-Cidade, Mário Dinis-Ribeiro, Adelino F. Leite-Moreira and Pedro Pimentel-Nunes	Metaanálisis- Revisión sistemática	Alguna bacterias aumentaron (Fusobacterias, Alistipes, Cariobacteridae...), otras disminuyen en el CRC (Bifidobacterium, treponema, lactobacillus...), el butirato también disminuye. Todo	1.B

			esto prueba que el CRC está asociado a dysbiosis intestinal	
--	--	--	---	--

Artículo 8: "Use of probiotics to correct dysbiosis of normal microbiota following disease or disruptive events: a systematic review" (Revisión sistemática).

Tabla 14.
art8

	Autor	Diseño	Resultados	Nivel Evidencia
8	Lynne V McFarland	Metaanálisis -Revisión sistemática	Modelo A: Microbiota intestinal sana que posteriormente se desequilibra - probióticos la mejoran en un 83%; Modelo B: Microbiota desequilibrada - probióticos la mejoran en un 56%; Modelo C: microbiota sin dysbiosis - probióticos la mejoran en un 21%	1.A

Artículo 9: "Comparison between oral antibiotics and probiotics as bowel preparation for elective colon cancer surgery to prevent infection: Prospective randomized trial" (ECA)

Tabla 14.
art10

	Autor	Diseño/Tam año Muestral	Resultados	Nivel Evidencia
9	Sotaro Sadahiro, MD, Toshiyuki Suzuki, MD, Akira Tanaka, MD, Kazutake Okada, MD, Hiroko Kamata, MD, Toru Ozaki, BS,b and Yasuhiro Koga	ECA 310 pacientes (3 grupos A(probioticos , B(A. Oral), C(Nada))	No hay diferencia estadísticament e significativa entre la utilización de próbioticos con el no uso de los mismo para la prevención de infecciones. Por otra parte, los antibióticos orales parece si prevenir las infecciones	1.C

Artículo 10: "Probiotics in colorectal cancer (CRC) with emphasis on mechanisms of action and current perspectives" (Revisión sistemática)

Tabla

15.

art11

	Autor	Diseño	Resultados	Nivel Evidencia
10	Imen Kahouli, Catherine Tomaro-Duchesneau and Satya Prakash	Metaanálisis- Revisión sistemática	Los probióticos: mejoran el desequilibrio de la flora intestinal (aumenta bifidobacterium/lactobacillus y disminuye Escherichia/staphylococcus); Mejoran las condiciones físico-químicas del colon (Disminuye el PH y productos de desecho); refuerzan la barrera epitelial intestinal; disminuyen la producción de enzimas perjudiciales; aumentan metabolitos anti-carcinogenos; disminuye la inflamación (aumentan la respuesta inmunitaria contra células tumorales...)	1.B

Artículo 11: "Randomised clinical trial: the effects of perioperative probiotic treatment on barrier function and post-operative infectious complications in colorectal cancer surgery – a double-blind study" (ECA)

Tabla
16.
art12

	Autor	Diseño/Tamaño Muestral	Resultados	Nivel Evidencia
11	Z. Liu, H. Qin, Z. Yang, Y. Xia, W. Liu, J. Yang, Y. Jiang, H. Zhang, Z. Yang, Y. Wang & Q. Zheng	ECA 100 pacientes (50 vs 50)	La recuperación post-operatoria del peristaltismo , la incidencia de la diarrea , y las complicaciones relacionadas con el CRC infecciosas también se han mejorado	1.C

Artículo 12: "A randomized double-blind trial on perioperative administration of probiotics in colorectal cancer patients" (ECA)

Tabla 17.
art13

	Autor	Diseño/Tamaño Muestral	Resultados	Nivel Evidencia
12	Luca Gianotti, Lorenzo Morelli, Francesca Galbiati, Simona Rocchetti, Sara Coppola, Aldo Beneduce, Cristina Gilardini, Daniela Zonenschain, Angelo Nespoli, Marco Braga	ECA 31 pacientes: Grupo A=10 (placebo), grupo B=11 (Lactobacillus johnsonii/bifido bacterium longum), grupo C= 10 (mezcla de probióticos)	La tasa de colonización de la mucosa por enterobacteria fue del 30% en el grupo C, del 81,% en el B y del 70% en el A. Se observó la misma tendencia para la conolización de enterococos. Lactobacillus johnsonii y bifidobacterium longum reducen la concentración de patógenos y modulan la inmunidad local	1.C

A continuación, se expone una tabla resumen con los niveles de evidencia de los artículos que cumplen los criterios de inclusión basándonos en los criterios de Joanna Briggs*:

Tabla 18.
Niveles
Evidencia

	Título	Diseño	Nivel Evidencia
1	"The effects of perioperative probiotic treatment on serum zonulin concentration and subsequent postoperative infectious complications after colorectal cancer surgery: a double-center and double-blind randomized clinical trial"	ECA	1.C
2	"Nutritional status and systemic inflammatory activity of colorectal patients on symbiotic supplementation"	Serie de Casos	4.C
3	"Probiotics, Prebiotics, Synbiotics is There Enough Evidence to Support Their Use in Colorectal Cancer Surgery?"	Revisión Sistemática/metaanálisis	1.B
4	"The intestinal microbiota, gastrointestinal environment and colorectal cancer: a putative role for probiotics in prevention of colorectal cancer?"	Revisión sistemática/metaanálisis	1.B
5	"Positive regulatory effects of perioperative probiotic treatment on postoperative	ECA	1.C

	liver complications after colorectal liver metastases surgery: a double-center and double-blind randomized clinical trial"		
6	"Effect of prebiotics on biomarkers of colorectal cancer in humans: a systematic review"	Revisión Sistemática/metaanálisis	1.B
7	"Role of colonic microbiota in colorectal carcinogenesis: A systematic review"	Revisión Sistemática/metaanálisis	1.B
8	"Use of probiotics to correct dysbiosis of normal microbiota following disease or disruptive events: a systematic review"	Revisión Sistemática/metaanálisis	1.A
9	"Comparison between oral antibiotics and probiotics as bowel preparation for elective colon cancer surgery to prevent infection: Prospective randomized trial"	ECA	1.C
10	"Probiotics in colorectal cancer (CRC) with emphasis on mechanisms of action and current perspectives"	Revisión Sistemática/metaanálisis	1.B
11	"Randomised clinical trial: the effects of perioperative	ECA	1.C

	probiotic treatment on barrier function and post-operative infectious complications in colorectal cancer surgery – a double-blind study"		
12	"A randomized double-blind trial on perioperative administration of probiotics in colorectal cancer patients"	ECA	1.C

DISCUSIÓN

La información procedente de los artículos revisados que cumplen los criterios de inclusión, muestra que algunas cepas de probióticos, prebióticos y simbióticos pueden jugar un papel positivo en el CRC.

Probióticos, prebióticos y simbióticos en la dysbiosis intestinal:

Siguiendo a Marta Borghes-Canha et al.¹¹, en el presente estudio se afirma que existe un estado de dysbiosis intestinal en aquellos pacientes que padecen CRC. Los autores llegan a esta conclusión mediante la comparación de muestras de heces entre pacientes con CRC y sin él. Demuestran que en los pacientes con CRC existe un aumento de ciertas cepas bacterianas como las Fusobacterias, clostridium, etc., y una disminución de otras como las de lactobacillus, bifidobacterium... Relacionan la dysbiosis intestinal como uno de los factores que promueven la aparición del CRC, o bien puede ser una de las causas del CRC. Sin embargo, y aunque este estudio tiene una evidencia fuerte (1.B)

según la escala de "niveles de evidencia" utilizada en este trabajo (Escala de Joanna Briggs), no se puede confirmar esta hipótesis. Por esta razón, consideramos necesarias más investigaciones acerca de esta afirmación.

Por otra parte, aunque no sabemos con total seguridad si esta dysbiosis precede al CRC, estudios como el de Imen Kahouli et al.¹², aseguran que el tratamiento oral con probióticos en pacientes con CRC mejoran este estado de desequilibrio de la microbiota intestinal. Lo conseguirían propiciando, por un lado, el aumento de cepas bacterianas de la flora intestinal que se hallaban disminuidas, como el lactobacillus o bifidobacterium, y por otro, disminuyendo otras cepas previamente aumentadas como la Escherichia Coli.

Estudios como el de Lynne V McFarland¹³ refuerzan esta afirmación, añadiendo que no todas las cepas de probióticos corrigen esta "dysbiosis intestinal", pero sí que aporta fuerte evidencia a las cepas que aparecen en estos estudios como pueden ser bifidobacterium longum o lactobacillus acidophilus.

Sin embargo, existe un reto a la hora de recomendar un probiótico específico para mejorar la dysbiosis intestinal: la elección entre la gran diversidad de cepas probióticas. Esto supone un problema a la hora de elegir una cepa concreta para mejorar este desequilibrio de la flora intestinal, que variará en función de la patología que posea el huésped. Necesitamos, a día de hoy, de la evidencia de más estudios que aporten información de cuales son aquellas cepas más recomendables para mejorar este desequilibrio intestinal, pues la variedad de estudios sigue siendo escasa.

Probióticos, prebióticos y simbióticos en la respuesta inmune

Está generalizada la aceptación sobre la capacidad de los probióticos de modular la respuesta inmune. Esta afirmación se apoya tanto en los numerosos ECA revisados como en el metaanálisis de las diversas revisiones sistemáticas incluidas en el presente estudio (Tabla 18).

Según estos estudios, los probióticos cumplen esa función mediante la

mejora de la barrera epitelial intestinal compuesta en su gran mayoría por moco, a la que consiguen hacer más impermeable aportando así una protección más efectiva frente a daños físicos, químicos y agentes patógenos. Estos últimos son los que, precisamente, pueden promover una respuesta inflamatoria si penetran en dicha barrera, aumentando con ello la probabilidad del CRC.

Del mismo modo, ese aumento de la impermeabilidad promovida por los probióticos reducirá la liberación de solutos nocivos; lo cual constituye otro efecto beneficioso para los pacientes con CRC. Además, la respuesta inmune se verá modulada, a mayores, por la liberación de compuestos anti-inflamatorios, anti-cancerígenos y anti-oxidantes.

Finalmente, un estudio de serie de casos y un metaanálisis de una revisión sistemática (tabla 18), nos indican que una mezcla de simbiótico tiene la capacidad de mejorar la respuesta inmune. Sería motivado por la reducción de la inflamación que esta mezcla simbiótica propicia merced a la mejora de los niveles de albúmina y de proteína C reactiva.

Probióticos, prebióticos y simbióticos como terapia complementaria en cirugía y quimioterapia

Numerosos ECA y un metaanálisis de una revisión sistemática (tabla 18) muestran que, gracias a sus propiedades, los probióticos podrían ser utilizados en combinación con terapias alternativas como la cirugía o la quimioterapia por los beneficios que podrían aportar al huésped.

La cirugía y/o quimioterapia provocan la depresión del sistema inmune en los pacientes tratados, aumentando así el riesgo de padecer infecciones y numerosos efectos secundarios con mayor facilidad. Aunque los estudios disponibles son escasos, gozan de un nivel de evidencia elevado (1.B, 1.C) concluyendo que, gracias al efecto modulador que poseen los probióticos sobre el sistema inmune, -mejora de la barrera epitelial intestinal, reducción de la inflamación, disminución de sustancias nocivas expulsadas al intestino y aumento en la producción de metabolitos anticancerígenos-, un tratamiento probiótico pre-quirúrgico y previo a la

quimioterapia puede reportar numerosos beneficios al huésped.

En el caso de la quimioterapia, el metaanálisis de Imen Kahouli et al.¹² establece que algunas cepas de probióticos administradas antes del procedimiento tales como *Lactobacillus rhamnosus* GG podrían reducir la diarrea grave y, por otra parte, mejorar el malestar abdominal; complicaciones ambas, comunes en pacientes sometidos a quimioterapia. Además, existe otra cepa probiótica, el *Bifidobacterium* Yakult que reduce algunos de los siguientes efectos secundarios: fiebre, infecciones y la duración del tratamiento antibiótico.

En cuanto a la utilización de probióticos como tratamiento perioperatorio y post-operatorio en pacientes con CRC, son numerosos los beneficios post-cirugía expuestos en los diversos artículos empleados. Una suplementación probiótica en este tipo de pacientes mejora la "dysbiosis intestinal" evitando una nueva recurrencia de CRC. Entre las cepas postuladas para esta mejora postoperatoria de la microbiota intestinal nos encontramos cepas como *Lactobacillus casei shirota*.

Otros de los beneficios postoperatorios que pueden aportar cepas como las de *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus* o *Lactobacillus plantarum* serían la rápida recuperación del peristaltismo intestinal, la disminución de la diarrea y un mejor funcionamiento del sistema inmunológico. Unas mejoras fundamentales en este tipo de pacientes, a *priori* inmunodeprimidos, puesto que, gracias a ellas, se reducirán las complicaciones sépticas que puedan padecer.

Con respecto a esto, la enfermería podría jugar un papel importante recomendando estas dietas a pacientes con CRC y que vayan a ser sometidos a cirugía. De esta manera, estaríamos contribuyendo a mejorar la calidad de vida del paciente y a conseguir una mejor recuperación postoperatoria.

En contraposición a ello, Sotaco Sadahiro et al.¹⁴ expone que no encuentra diferencia estadísticamente significativa a la hora de prevenir infecciones entre el uso y no uso de probióticos. Por el contrario, promueve el uso de antibióticos para mejorar esta situación clínica.

CONCLUSIONES

La gran mayoría de los estudios confirman los objetivos específicos. Parece que cepas probióticas tales como el bifidobacterium longum o lactobacillus acidophilus mejoran la dysbiosis intestinal. Por otra parte, prebióticos tales como la lactulosa o la inulina parecen jugar un papel positivo en esta dysbiosis. No podemos decir lo mismo de los simbióticos, de los que no tenemos ninguna referencia acerca de que jueguen un papel beneficioso en este desequilibrio intestinal.

En cuanto a las infecciones sépticas, se ven reducidas en los pacientes con CRC sometidos a cirugía gracias al papel modulador que juegan probióticos tales como Lactobacillus Casei Shirota, Bifidobacterium Longum, Lactobacillus acidophilus o Lactobacillus Plantarum sobre el sistema inmune. En este aspecto, son los probióticos los que parecen jugar un papel de mayor importancia que los prebióticos y simbióticos, los cuales son mencionados en un solo estudio como agentes moduladores del sistema inmune.

Bibliografía

1. Faraz Beshersari, Mahboobeh Mahdavinia, Michele Vacca, Reza Malekzadeh, Renato Mariani-Costantini. Epidemiological transition of colorectal cancer in developing countries: Environmental factors, molecular pathways, and opportunities for prevention. WJG. 2014; 20(20): 6055-6072.
2. Seom.org [internet]. Madrid: Sociedad española de oncología médica; 2012 [actualizado en 2014; citado 11 mayo 2016]. Disponible en: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_2014.pdf

3. Li Zhong, Xufei Zhang, Mihai Covasa. Emerging roles of lactic acid bacteria in protection against colorectal cancer. *WJG*. 2014; 20(24): 7878-7886.
4. Alejandra de Moreno de LeBlanc, Jean Guy LeBlanc. Effect of probiotic administration on the intestinal microbiota, current knowledge and potential applications. *WJG*. 2014; 20(44): 16518-16528.
5. Rafael Tojo, Adolfo Suárez, Marta G Clemente, Clara G de los Reyes-Gavilán, Abelardo Margolles, Miguel Gueimonde et al. Intestinal microbiota in health and disease: Role of bifidobacteria in gut homeostasis. *WJG*. 2014; 20(41): 15163-15176.
6. Omotayo O. Erejuwa, Siti A. Sulaiman and Mohd S. Ab Wahab. Modulation of gut microbiota in the management of metabolic disorders: The prospects and challenges. *IJMS*. 2014; 15: 4158-4188.
7. Mario Uccello, Giulia Malaguarnera, Francesco Basile, Velia D'agata, Michele Malaguarnera, Gaetano Bertino et al. Potential role of probiotics on colorectal cancer prevention. *BMC Surgery*. 2012; 12(1):S35.
8. Margaret Cho, Jenell Cartes, Saul Harari and Zhiheng Pei. The interrelationships of the gut microbiome and inflammation in colorectal carcinogenesis. *NIH*. 2014; 34(4): 699-710.
9. A.T. Abreu-Abreu. Prebióticos, probióticos y simbióticos. *ELSEVIER*. 2012; 77(1): 26-28.
10. Manoj Kumar, Ravinder Nagpal, Vinod Verma, Ashok Kumar, Navrinder Kaur, Rajkumar Hemalatha. Probiotic metabolites as epigenic targets in the prevention of colon cancer. *Nutrition reviews*. 2012; 71(1): 23-34.

11. Marta Borges-Canha, José Pedro Portela-Cidade, Mário Dinis-Ribeiro, Adelino F. Leite-Moreira and Pedro Pimentel-Nunes. Role of colonic microbiota in colorectal carcinogenesis: A systematic review. REED. 2015; 107(11): 659-671.
12. Imen Kahouli, Catherine Tomaro-Duchesneau and Satya Prakash. Probiotic in colorectal cancer (CRC) with emphasis on mechanisms of action and current perspectives. JMM. 2013; 62: 1107-1123.
13. Lynne V McFarland. Use of probiotics to correct dysbiosis of normal microbiota following disease or disruptive events: a systematic review. BMJ Open. 2014; 4.
14. Sotaro Sadahiro, Toshiyuki Suzuki, Akira Tanaka, Kazutake Okada, Hiroko Kamata, Toru Ozaki. Comparison between oral antibiotics and probiotics as bowel preparation for elective colon cancer surgery to prevent infection: Prospective randomized trial. 2013
15. Ana Lívida Oliveira, Fernando Monteiro Aaretrup. Nutritional status and systemic inflammatory activity of colorectal patients on symbiotic supplementation. CBR. 2012; 25(3): 147-153.
16. Luca Gianotti, Lorenzo Morelli, Francesca Galbiati, Simona Rocchetti, Sara Coppola, Aldo Beneduce. A randomized double-blind on perioperative administration of probiotics in colorectal cancer patients. WJG. 2016; 16(2): 167-175.
17. Zhihua Liu, Chao Li, Meijin Huang, Chao Tong, Xingwei Zhang, Lei Wang et al. Positive regulatory effects of perioperative probiotic treatment on postoperative liver complications after colorectal liver metastases surgery: a double-center and double-blind randomized clinical trial. BMC.

2015; 15(34).

18. Michelle J Clark, Kim Robien and Joanne L Slavin. Effect of prebiotics on biomarkers of colorectal cancer in humans: a systematic review. *Nutrition Reviews*. 2012; 70(8): 436-443.

19. Z. Liu, H. Qin, Z. Yang, Y. Xia, W. Liu, W. Liu, J. Yang et al. Randomised clinical trial: the effects of perioperative probiotic treatment on barrier function and post-operative infectious complications in colorectal cancer surgery - a double-blind study. *AP&T*. 2011; 33: 50-63.

20. Zhi-Hua Liu, Mei-Jin Huang, Xing-Wei Zhang, Lei Wang, Nan-Qi Huang, Hui Peng et al. The effects of perioperative probiotic treatment on serum zonulin concentration and subsequent postoperative infectious complications after colorectal cancer surgery: a double-center and double-blind randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2013; 97: 117-26.

21. Kiriaki Peitsidou, Theodoros Karantanos, Gearoge E. Theodoropoulos. Probiotics, prebiotics, synbiotics: is there enough evidence to support their use in colorectal cancer surgery?. *Disgestive Surgery*. 2012; 29: 426-438

22. Azcarate-Peril, Sikes M, Bruno-Bárcena JM. The intestinla microbiota, gastrointestinal environment and colorectal cancer: a pautative role for probiotics in prevention of colorectal cancer?. 2011; 301(3): G401-24

ANEXOS

Anexo 1. Artículos excluidos

	<u>Título</u>	<u>Autor</u>	<u>Año</u>	<u>Motivo exclusión</u>
1	"Effects of Probiotic Lactobacillus acidophilus and Lactobacillus casei on Colorectal Tumor Cells Activity (CaCo-2)"	M.M Soltan Dallal, M. Mojarrad, F. Baghbani, et al.	2015	Mecanismo Fisiopatológico
2	"An update on the use and investigation of probiotics in health and disease"	Mary Ellen Sanders, Francisco Guarner, Richard Guerrant, Peter R Holt, Eamonn MM Quigley, R Balfour Sartor, Philip M Sherman, Emeran A Mayer	2013	No se adapta a los objetivos
3	"Pharmacological and dietary prevention for colorectal cancer"	Francesca Nolfo, Stefania Rametta, Stefano Marventano, Giuseppe Grosso, Antonio Mistretta, Filippo Drago, Santi Gangi, Francesco Basile,	2013	Artículo de revisión bibliográfica

		Antonio Biondi		
4	"Resistant Starch: Promise for Improving Human Health"	Diane F. Birt, Terri Boylston, Suzanne Hendrich, Jay-Lin Jane, James Hollis, Li Li, John McClelland, Samuel Moore, Gregory J. Phillips, Matthew Rowling, Kevin Schalinske, M. Paul Scott, and Elizabeth M. Whitley	2013	No se adapta a los objetivos
5	"Gut Microbes, Diet, and Cancer"	Meredith A. J. Hullar, Andrea N. Burnett-Hartman, Johanna W. Lampe	2014	Artículo de revisión bibliográfica
6	"Mushroom extracts induce human colon cancer cell (COLO-205) Death by Triggering the Mitochondrial Apoptosis Pathway and Go/G1-Phase Cell Cycle Arrest"	Shagun Arora PhD, Simran Tandom ThD	2015	Mecanismo fisiopatológico
7	"Comprehensive Suppression of All Apoptosis-Induced Proliferation Pathways as a Proposed Approach to Colorectal	Michael Bordonaro, Eric Drago, Wafa Atamna, Darina L. Lazarova	2014	Mecanismo Fisiopatológico

	Cancer Prevention and Therapy"			
8	"Immunological Properties of Inulin-Type Fructans"	Leonie Vogt, Diederick Meyer, Gerdie Pullens, Marijke Faas, Maaïke Smelt, Koen Venema, Uttara Ramasamy, Henk A. Schols & Paul De Vos	2013	Mecanismo Fisiopatológico
9	"Can we change our microbiome to prevent colorectal cancer development?"	Roberta M. Manzat-Saplacan, Petru A. Mircea, Loredana Balacescu, Romeo I. Chira, Ioana Berindan-Neagoe & Ovidiu Balacescu	2015	Mecanismo Fisiopatológico
10	"Antiproliferative and Proapoptotic Effects of Viable or Heat-Killed Lactobacillus paracasei IMPC2.1 and Lactobacillus rhamnosus GG in HGC-27 Gastric and DLD-1 Colon Cell Lines"	A. Orlando , M. G. Refolo , C. Messa , L. Amati , P. Lavermicocca , V. Guerra & F. Russo	2012	Mecanismo Fisiopatológico
11	"Fermented Wheat Aleurone Enriched With	Anke Borowicki , Anke Michelmann , Katrin Stein ,	2010	Mecanismo Fisiopatológico

	Probiotic Strains LGG and Bb12 Modulates Markers of Tumor Progression in Human Colon Cells"	Daniel Scharlau , Kerstin Scheu , Ursula Obst & Michael Gleib		
12	"Evaluation of the Effect of Blackcurrant Products on Gut Microbiota and on Markers of Risk for Colon Cancer in Humans"	Abdul-Lateef Molan,* , Zhuojian Liu and Gabriel Plimmer	2013	Mecanismo Fisiopatológico
13	"Prebiotics to Fight Diseases: Reality or Fiction?"	F. Di Bartolomeo, J.B. Startek and W. Van den Ende	2012	Mecanismo Fisiopatológico
14	"Cell-Free Supernatants from Probiotic Lactobacillus casei and Lactobacillus rhamnosus GG Decrease Colon Cancer Cell Invasion In Vitro"	Juanita Escamilla , Michelle A. Lane & Vatsala Maitin	2012	Mecanismo Fisiopatológico
15	"Extract of Fermented Brown Rice Induces Apoptosis of Human Colorectal Tumor Cells by Activating Mitochondrial Pathway"	Mari Itoh, Naoyoshi Nishibori, Takefumi Sagara, Yukiko Horie, Aya Motojima and Kyoji Morita	2012	Mecanismo Fisiopatológico
16	"Probiotics: an update"	Yvan Vandenplasa, Geert Huysb,	2014	No se adapta a los objetivos

		Georges Daubec		
17	"The Interrelationships of the Gut Microbiome and Inflammation in Colorectal Carcinogenesis"	Margaret Cho, Janell Carter, Saul Harari, and Zhiheng Pei	2013	Mecanismo Fisiopatológico
18	"Potential Probiotic Lactic Acid Bacteria of Human Origin Induce Antiproliferation of Colon Cancer Cells via Synergic Actions in Adhesion to Cancer Cells and Short-Chain Fatty Acid Bioproduction"	Mongkol Thirabunyanon & Penrat Hongwittayakorn	2013	Mecanismo Fisiopatológico
19	"Associations of Probiotics with Vitamin D and Leptin Receptors and their Effects on Colon Cancer"	Peyman Ranji, Abolfazl Akbarzadeh, Mohammad Rahmati-Yamchi	2015	No se adapta a los objetivos
20	"Modulation of Gut Microbiota in the Management of Metabolic Disorders: The Prospects and Challenges"	Omotayo O. Erejuwa , Siti A. Sulaiman and Mohd S. Ab Wahab	2014	No se adapta a los objetivos
21	"Randomized Phase II Trial of Sulindac, Atorvastatin and Prebiotic Dietary Fiber for Colorectal Cancer	Paul J. Limburg et al.	2011	No se adapta a los objetivos

	Chemoprevention"			
22	"Intestinal dysbiosis: Novel mechanisms by which gut microbes trigger and prevent disease"	Mark A. Underwood	2014	No se adapta a los objetivos

Anexo 2. Niveles de evidencia según Joanna Briggs

Levels of Evidence - Effectiveness	
Level 1 – Experimental Designs	Level 1.a – Systematic review of Randomized Controlled Trials (RCTs)
	Level 1.b – Systematic review of RCTs and other study designs
	Level 1.c – RCT
	Level 1.d – Pseudo-RCTs
Level 2 – Quasi-experimental Designs	Level 2.a – Systematic review of quasi-experimental studies
	Level 2.b – Systematic review of quasi-experimental and other lower study designs
	Level 2.c – Quasi-experimental prospectively controlled study
	Level 2.d – Pre-test – post-test or historic/retrospective control group study
Level 3 – Observational – Analytic Designs	Level 3.a – Systematic review of comparable cohort studies
	Level 3.b – Systematic review of comparable cohort and other lower study designs
	Level 3.c – Cohort study with control group
	Level 3.d – Case – controlled study
	Level 3.e – Observational study without a control group
Level 4 – Observational – Descriptive Studies	Level 4.a – Systematic review of descriptive studies
	Level 4.b – Cross-sectional study
	Level 4.c – Case series
	Level 4.d – Case study
Level 5 – Expert Opinion and Bench Research	Level 5.a – Systematic review of expert opinion
	Level 5.b – Expert consensus
	Level 5.c – Bench research/ single expert opinion